

Zur Kenntnis der 1,3-Thiazine

Verkürzte Fassung der INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WERNER HINDEN
aus Gipf-Oberfrick (Aargau)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1950

Zur Kenntnis der 1,3-Thiazine

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WERNER HINDEN
aus Gipf-Oberfrick (Aargau)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1950

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 4. März 1948.

Prof. Dr. *Max Geiger-Huber*
Dekan.

Herrn *Werner Hinden* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 4. März 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 4. März 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

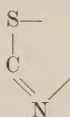
Zur Kenntnis der 1,3-Thiazine

kann eingesehen oder entliehen werden:

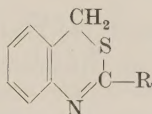
1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die „Struktur“ des Schwefels in Heteroringen war es von Interesse, die sowohl in 1,3-Thiazinen wie auch in den Derivaten des Thiazols vorhandene Gruppierung



zum Gegenstand einer vergleichenden Untersuchung zu machen. Zu diesem Zwecke unternahmen wir es, eine Reihe von Verbindungen herzustellen, die sich vom in 2-Stellung substituierten 4,5-Benzo-1,3-thiazin ableiten.



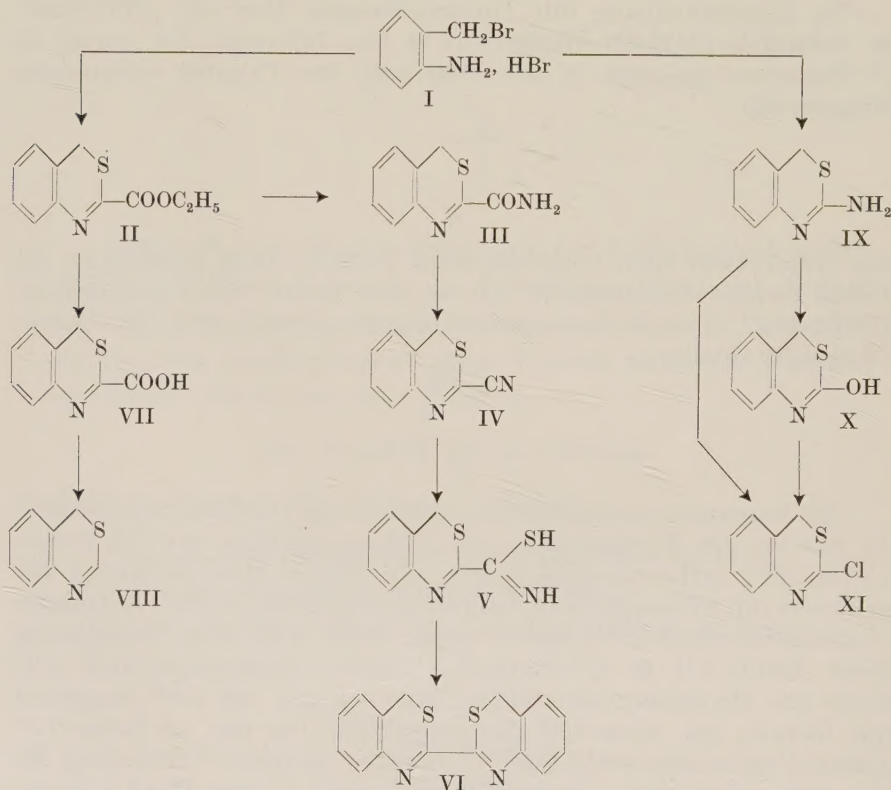
Als Ausgangsmaterial diente o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I), das bei der Kondensation mit Thio-oxamäthan den 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureäthylester (II) lieferte. Die Umsetzung dieses Esters mit äthanolischem Ammoniak ergab 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureamid (III) neben wenig Säure VII. Zur Überführung dieses Amids III in 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäurenitril (IV) wurde mit Phosphorpentoxyd im Hochvakuum bei 180° umgesetzt und hieraus mit wässriger Ammonsulfidlösung das 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäurethioamid (V) bereitet. Letztere Verbindung lieferte mit o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I) das Di-[4,5-benzo-1,3-thiazinyl-(2)] (VI). Bei der Prüfung dieser Verbindung, die die auch im Dipyridyl vorhandene $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{N}$ -Gruppe enthält, auf die Fähigkeit zur Bildung von Metallkomplexen mit Fe^{++} bzw. Cu^{++} konnten keine Anzeichen einer Reaktion wahrgenommen werden.

Der oben erwähnte Äthylester II konnte durch Erwärmen mit wässrig-alkoholischer Kaliumhydroxydlösung sehr leicht zur 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäure (VII) verseift werden. Diese Säure ergab beim Decarboxylieren das bereits von S. Gabriel¹⁾ beschriebene 4,5-Benzo-1,3-thiazin (VIII). Das nach Gabriel²⁾ hergestellte 2-Amino-

¹⁾ S. Gabriel, B. **49**, 1115 (1916).

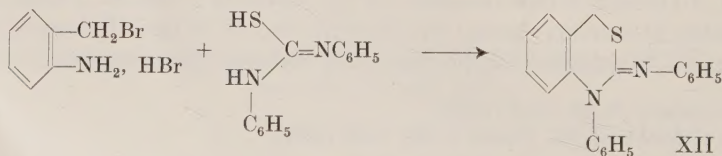
²⁾ S. Gabriel und Th. Posner, B. **28**, 1030 (1895).

4,5-benzo-1,3-thiazin wurde in saurer Lösung mit Natriumnitrit in Gegenwart von Kupfer(I, II)-sulfid diazotiert, wobei statt des erwarteten 2-Nitro-4,5-benzo-1,3-thiazins die entsprechende 2-Oxy-verbindung X erhalten wurde. Diese lieferte mit Phosphoroxychlorid das 2-Chlor-4,5-benzo-1,3-thiazin (XI), das auch durch Diazotieren und Zersetzen mit *Gattermann*-kupfer in Salzsäure direkt aus dem entsprechenden 2-Amino-4,5-benzo-1,3-thiazin bereitet werden konnte.

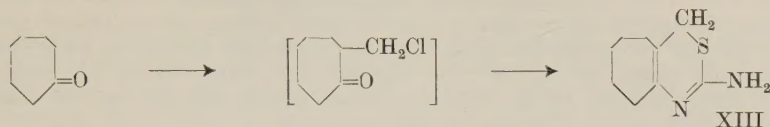


Die Verbindung gab beim Diazotieren in salzsaurer Lösung bei 0–5° und Kuppeln mit alkalischer R-Salzlösung eine starke Rotfärbung, wie sie sonst nur für aromatische Amine charakteristisch ist.

Wurde o-Aminobenzylbromid-hydrobromid mit Diphenylthioharnstoff umgesetzt, so wurde 2-Phenyl-imino-3-phenyl-4,5-benzodihydro-1,3-thiazin (XII) erhalten.



Das aus Suberon mittels Paraformaldehyd und konz. Salzsäure erhaltene α -Chlormethylcyclohexanon, das wegen seiner leichten Zersetzlichkeit nicht weiter gereinigt werden konnte, lieferte bei der Umsetzung mit I ebenfalls ein 1,3-Thiazin-derivat, das 2-Amino-4,5-cyclohepteno-1,3-thiazin (XIII). Mit Thioacetamid und Thiooxamäthan konnte unter den entsprechenden Bedingungen kein Ringschluss erzielt werden.



Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer danken wir für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine zahlreichen, wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil¹⁾.

o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I).

20 g o-Nitrobenzylalkohol wurden mit Raney-Nickel in Alkohol hydriert und der nach der Aufarbeitung erhaltene o-Aminobenzylalkohol (15,5 g = 96% der Theorie) im Rohr mit 37 cm³ 66-proz. Bromwasserstoffsäure auf 100° erhitzt. Ausbeute an o-Aminobenzylbromid-hydrobromid 29 g (90,5% der Theorie).

4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureäthylester (II).

5 g o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I) und 5 g Thio-oxamäthan wurden in einer Reibschale innig miteinander vermischt und in einem dickwandigen, weiten Kochglas langsam auf 60° erwärmt. Der nach kurzer Zeit entstandene Sirup wurde nach 20 Minuten auf –5° abgekühlt, mit verdünnter Kalilauge alkalisch gemacht und wiederholt mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand (3,8 g = 91,5% der Theorie) zur weiteren Reinigung im Kragenkölbechen im Hochvakuum bei 150° Badtemperatur destilliert.

3,087 mg Subst. gaben 6,746 mg CO₂ und 1,442 mg H₂O

C₁₁H₁₁O₂NS (221,27) Ber. C 59,70 H 5,01% Gef. C 59,63 H 5,23%

4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureamid (III).

2,5 g 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäure-äthylester (II; roh) wurden mit einer Mischung von 15 cm³ Alkohol und 15 cm³ konz. Ammoniak versetzt. Nach 24-stündigem Schütteln wurden 1,4 g 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureamid erhalten neben 0,4 g Ammoniumsalz der entsprechenden Säure. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser wurde das Amid in leicht gelb gefärbten Krystallen vom Smp. 136–137° erhalten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 4 Stunden bei 70° getrocknet.

4,405 mg Subst. gaben 9,00 mg CO₂ und 1,78 mg H₂O

C₉H₈ON₂S (192,18) Ber. C 56,23 H 4,19% Gef. C 55,75 H 4,52%

4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäurenitril (IV).

1 g 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureamid (III) vom Smp. 136–137° wurde mit 1,5 g Phosphorpentoxyd innig vermischt und im Vakuum (2 mm) allmählich auf 180–185° erhitzt. Nach kurzer Zeit destillierte das gebildete Nitril ohne Zersetzung in die Vorlage. Ausbeute 0,4 g (44% der Theorie). Zur Analyse wurde das Nitril mehrere Male

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 60° Badtemperatur sublimiert. Das reine Produkt schmolz bei 83—84°.

1,716 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N₂ (30°, 740 mm)
C₆H₆N₂S (174,07) Ber. C 16,09 Gef. N 15,98%

4, 5-Benzo-1, 3-thiazin-2-carbonsäurethioamid (V).

1,0 g 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäurenitril (IV) wurde in 6 cm³ Alkohol gelöst und mit 8 cm³ einer 16-proz. wässrigen Ammoniumsulfidlösung versetzt. Die Mischung erwärmte sich sogleich und es schied sich das Thioamid in Form schöner, hellgelb gefärbter Nadeln aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 15 Minuten leicht erwärmt. Die Ausbeute betrug 700 mg (59% der Theorie). Zur Analyse wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die so erhaltenen gelben Nadeln schmolzen bei 146—148° und wurden im Hochvakuum 3 Stunden bei 60° getrocknet.

2,362 mg Subst. gaben 4,51 mg CO₂ und 0,85 mg H₂O
C₉H₈N₂S₂ (208,21) Ber. C 51,91 H 3,87% Gef. C 52,11 H 4,03%

Di-[4, 5-benzo-1, 3-thiazinyl-(2)] (VI).

180 mg 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäurethioamid (V) wurden mit 150 mg o-Aminobenzylbromid-hydrobromid innig verrieben und langsam während 15 Minuten auf 150—155° erwärmt. Die dunkle, zähflüssige Substanz wurde nach dem Erkalten fest; sie wurde sodann mit verdünnter Kalilauge leicht erwärmt. Es wurde abfiltriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und dann in 20-proz. Bromwasserstoffsäure unter leichtem Erwärmen gelöst. Das nach dem Abnutschen erhaltene Filtrat wurde mit verdünnter Kalilauge alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung hinterliess nach dem Abdestillieren des Äthers 50 mg eines leicht gelb gefärbten, nicht krystallinen Produktes. Zur weiteren Reinigung wurde durch Aluminiumoxyd filtriert; die vereinigten Eluate lieferten die gesuchte, bei 180° schmelzende Verbindung (VI), die aus Benzol-Aceton umkrystallisiert wurde. Reinausbeute 20 mg. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

1,013 mg Subst. gaben 2,400 mg CO₂ und 0,378 mg H₂O
C₁₆H₁₂N₂S₂ (296,40) Ber. C 64,83 H 4,08% Gef. C 64,65 H 4,17%

4, 5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäure (VII).

500 mg 4,5-Benzo-1,3-thiazin-2-carbonsäureäthylester (VI) wurden mit einer Lösung von 0,3 g Kaliumhydroxyd in 2 cm³ Wasser und 4 cm³ Alkohol erwärmt, das ausgefallene Kaliumsalz unter guter Kühlung mit konz. Salzsäure versetzt und die ausfallende Carbonsäure umgefällt. Smp. 98°, Ausbeute 300 mg (69% der Theorie).

4, 5-Benzo-1, 3-thiazin (VIII)¹⁾.

200 mg der obigen Säure vom Smp. 98° wurden bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung auf 110° erhitzt. Das so erhaltene hellgelbe, dickflüssige Öl lieferte mit Pikrinsäure ein Pikrat, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 179—185° schmolz¹⁾.

2-Amino-4, 5-benzo-1, 3-thiazin (IX)²⁾.

4 g o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I) wurden mit 8 g Thioharnstoff gut vermischt und im Ölbad 15 Minuten auf 180—185° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Kalilauge leicht erwärmt, abdekantiert und mit wenig Wasser nachgewaschen.

¹⁾ S. Gabriel, B. **49**, 1115 (1916).

²⁾ S. Gabriel und Th. Posner, B. **28**, 1032 (1895).

Der Rückstand wurde in 20-proz. Bromwasserstoffsäure unter Erwärmen gelöst und mit Wasser so lange verdünnt, bis kein Sirup mehr ausfiel. Die filtrierte bromwasserstoffsäure Lösung wurde mit verdünnter Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther wiederholt extrahiert. Die mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung lieferte 2 g (81% der Theorie) 2-Amino-4,5-benzo-1,3-thiazin (IX), das nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Chloroform bei 135–136° schmolz.

2-Oxy-4,5-benzo-1,3-thiazin (X).

400 mg 2-Amino-4,5-benzo-1,3-thiazin (IX) vom Smp. 135–136° wurden in 20 cm³ verdünnter Salzsäure gelöst und bei Zimmertemperatur unter kräftigem Rühren abwechselnd mit einer Lösung von 1 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser und 800 mg Kupfer(I,II)-sulfat versetzt. Die Lösung, die sich nach kurzer Zeit hellgrün färbte, erwärmte sich bis auf 40° unter Stickstoffentwicklung. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsprodukt in Chloroform aufgenommen, mit Natriumacetatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Ausbeute 150 mg (37% der Theorie). Die so erhaltenen Krystalle wurden aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum (0,2 mm) bei 120° sublimiert. Smp. 154–156°.

2,156 mg Subst. gaben 0,158 cm³ N₂ (25°, 745 mm)

C₈H₇ONS (165,20) Ber. N 8,48 Gef. N 8,23%

2-Chlor-4,5-benzo-1,3-thiazin (XI).

a) Aus 2-Oxy-4,5-benzo-1,3-thiazin.

25 mg 2-Oxy-4,5-benzo-1,3-thiazin (X) vom Smp. 152–155° wurden in 2 cm³ Phosphoroxchlorid gelöst und während 3 Stunden auf 80° erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, mit Eis und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde vorsichtig im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Äther gelöst, mit Petroläther versetzt und vom ausgefallenen, in Petroläther unlöslichen Produkt abfiltriert. Das aus dem Filtrat auskrystallisierende, gesuchte 2-Chlor-4,5-benzo-1,3-thiazin (XI), das in noch unreinem Zustande sich rasch zersetzt, wurde zur weiteren Reinigung aus Äther umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 110° sublimiert. Ausbeute an 2-Chlor-4,5-benzo-1,3-thiazin (XI) 10 mg (36% der Theorie) vom Smp. 145–146°.

3,852 mg Subst. gaben 7,415 mg CO₂ und 1,163 mg H₂O

C₈H₆NCIS (183,65) Ber. C 52,32 H 3,29% Gef. C 52,53 H 3,38%

b) Aus 2-Amino-4,5-benzo-1,3-thiazin (IX).

800 mg 2-Amino-4,5-benzo-1,3-thiazin (IX) vom Smp. 135–136° wurden bei 40–50° in 10 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) gelöst, unter Rühren auf 5° abgekühlt und 2 cm³ Salpetersäure (d = 1,4) zugegeben. Dann wurde auf –15° abgekühlt, innerhalb 10 Minuten mit einer Lösung von 400 mg Natriumnitrit in 1 cm³ Wasser versetzt und eine Stunde weitergerührt. Die so erhaltene Diazoniumlösung wurde unter Rühren zu einem gekühlten Gemisch von 15 cm³ konz. Salzsäure und 2 g Gattermann-Kupfer gegeben. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde filtriert, mit Wasser verdünnt, und mit 15-proz. Natronlauge versetzt. Die mit Benzol extrahierte Reaktionsmischung lieferte bei der Aufarbeitung 600 mg eines dunkel gefärbten Produktes, das in Äther aufgenommen wurde. Beim Einengen der ätherischen Lösung krystallisierte wenig 2-Chlor-4,5-benzo-1,3-thiazin, das durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurde und bei der Mischprobe mit dem unter a) erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktniedrigung zeigte.

2-Phenylimino-3-phenyl-4,5-benzo-dihydro-1,3-thiazin (XII).

2 g o-Aminobenzylbromid-hydrobromid (I) und 4 g Diphenyl-thioharnstoff wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünnter Bromwasserstoffsäure behandelt und filtriert. Aus dem mit verdünntem Ammoniak versetzten Filtrat schieden sich weisse Flocken aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 193—194° schmolzen und das gesuchte 2-Phenylimino-3-phenyl-4,5-benzo-dihydro-1,3-thiazin (XII) darstellen. Ausbeute 400 mg (17% der Theorie). Zur Analyse wurde im Hochvakuum 6 Stunden bei 70° getrocknet.

3,152 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N₂ (27°, 740 mm)

C₂₀H₁₆N₂S (316,41) Ber. N 8,86 Gef. N 8,82%

2-Amino-4,5-cyclohepteno-1,3-thiazin (XIII).

α -Chlormethyl-cycloheptanon:

Zu 10 g Cycloheptanon wurden 5 g Paraformaldehyd und 50 cm³ konz. Salzsäure gegeben und im geschlossenen Gefäss über Nacht geschüttelt. Nach Versetzen mit Eiswasser wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei Zimmertemperatur im reduzierten Vakuum eingedampft. Bei starker Kühlung (−10°) fiel das α -Chlormethylcycloheptanon in weissen Flocken aus, konnte aber wegen zu grosser Zersetzlichkeit nicht gereinigt werden. Es wurde daher sogleich mit noch vorhandenem überschüssigem Suberon als Lösungsmittel weiterverarbeitet.

2-Amino-4,5-cyclohepteno-1,3-thiazin.

4 g Thioharnstoff wurden zur Lösung des rohen α -Chlormethylcycloheptanon in Suberon zugegeben und während einer halben Stunde zum Sieden erhitzt. Die dunkelrot gefärbte Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid (0,5 g) abfiltriert, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht und in Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand (0,2 g) mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Schmelzpunkt des Pikrats nach Umkrystallisieren aus Alkohol 162—163°. Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

2,189 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N₂ (20°, 725 mm)

C₁₅H₁₇O₇N₅S (411,39) Ber. N 17,02 Gef. N 16,55%

Die Mikroanalysen verdanken wir teilweise dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), teilweise wurden sie im mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird über einige Verbindungen berichtet, die sich von in 2-Stellung substituierten 4,5-Benzo-1,3-thiazinen und vom Cyclohexeno-1,3-thiazin ableiten.

Curriculum vitae

Ich, *Werner Leo Hinden*, von Gipf-Oberfrick (Aargau), wurde am 24. August 1920 als Sohn des Theodor Hinden, Landwirt, und seiner Gattin Hermine, geb. Rickenbach, in Gipf-Oberfrick geboren.

Die Primarschule besuchte ich in Gipf-Oberfrick, die Bezirksschule in Frick und anschliessend das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium im Kollegium „Maria Hilf“ in Schwyz, wo ich im Sommer 1939 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1940 immatrikulierte ich mich an der ETH. in Zürich als Studierender der Abteilung für Naturwissenschaften. Im Sommersemester 1941 bestand ich die 1. Vordiplomprüfung in den Fächern: Organische, anorganische Chemie und Mathematik. Die 2. Vordiplomprüfung in den Fächern Mineralogie, Astronomie und Geologie bestand ich im Sommersemester 1943. Die Schlussdiplomprüfung in den Fächern organische, anorganische, physikalische Chemie und Physik habe ich im Sommersemester 1945 mit Erfolg abgelegt.

Im November 1945 begann ich an der Universität Basel, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, mit meiner Dissertation, die ich im Dezember 1947 abgeschlossen habe.

